

Composition and method for inducing satiety

Publication number: JP7507546 (T)

Publication date: 1995-08-24

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international: A23L1/22; A61K9/00; A61K9/14; A61K9/26; A61K9/28; A61K9/52; A61K9/54; A61K9/62; A61P3/04; A23L1/22; A61K9/00; A61K9/14; A61K9/26; A61K9/28; A61K9/52; A61P3/00; (IPC1-7): A61K9/00; A61K9/14; A61K9/28; A61K9/52

- European: A23L1/22B; A23L1/22B2

Application number: JP19930500833T 19930528

Priority number(s): WO1993US05193 19930528; US19920889710 19920528

Also published as:

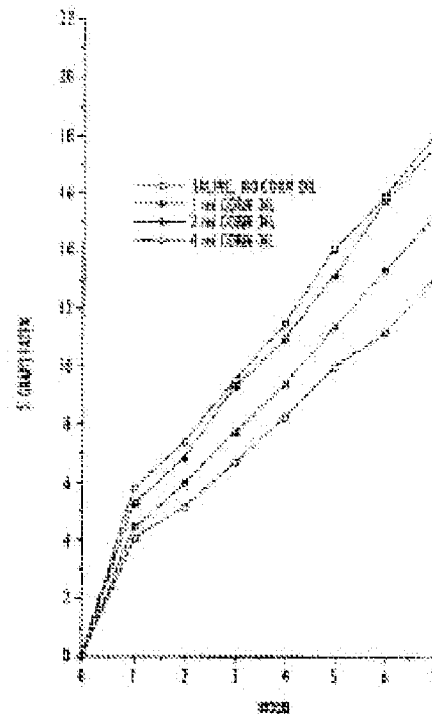
US5753253 (A)
US5322697 (A)
WO9324113 (A1)
EP0671907 (A1)
EP0671907 (A4)
CA2136871 (A1)
CA2136871 (C)
AU4400393 (A)
AU684710 (B2)

<< less

Abstract not available for JP 7507546 (T)

Abstract of corresponding document: **US 5753253 (A)**

A composition and method for the control of appetite having food grade nutrients as the active ingredients, and a pharmaceutically acceptable delivery agent, formulated so that the active ingredient is released predominantly in the ileum. The active ingredient may include sugars, fatty acids, polypeptides, and amino acids. The delivery agent may be a pH sensitive coating, a cellulosic polymer coating or a diazotized polymer. The composition may be formulated into pellets of between 1 and 3 mm with a density of around 1.0. The composition may be administered with a liquid as a slurry, or it may be administered in a tablet form. The composition may be used in conjunction with any weight loss or weight maintenance program.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平7-507546

第3部門第2区分

(43)公表日 平成7年(1995)8月24日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	
A 6 1 K 9/00	ACN F	9455-4C		
9/14				
9/28	C	9455-4C		
9/52	J	9455-4C		
		9455-4C		
			A 6 1 K 9/ 14	K
			審査請求 未請求	予備審査請求 有 (全 12 頁)
(21)出願番号	特願平6-500833		(71)出願人	メイヤー、ジェームス・エイチ
(86) (22)出願日	平成5年(1993)5月28日			アメリカ合衆国、カリフォルニア州
(85)翻訳文提出日	平成6年(1994)11月28日			90402、サンタ・モニカ、ラ・メサ・ドラ
(86)国際出願番号	PCT/US 93/05193			イブ 2210
(87)国際公開番号	WO 93/24113		(72)発明者	メイヤー、ジェームス・エイチ
(87)国際公開日	平成5年(1993)12月9日			アメリカ合衆国、カリフォルニア州
(31)優先権主張番号	889,710			90402、サンタ・モニカ、ラ・メサ・ドラ
(32)優先日	1992年5月28日			イブ 2210
(33)優先権主張国	米国 (US)		(74)代理人	弁理士 鈴江 武彦 (外3名)
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, JP			

(54)【発明の名称】 満腹感を誘導するための組成物および方法

(57)【要約】

食欲を制御するための組成物および方法であって、活性成分としての食品グレードの栄養素と、薬剂的に許容され得るデリバリー剤とを含有し、活性成分が回腸において優先的に放出されるように処方されている組成物および方法。活性成分は、糖、脂肪酸、ポリペプチド及びアミノ酸を含み得る。デリバリー剤は、pH感受性コーティング、セルロース性ポリマーコーティングまたはジアゾ化ポリマーであり得る。この組成物は、略1の密度を有する1~3mmのペレットに処方され得る。この組成物は、液体と一緒にスラリーとして、或いは錠剤の形で投与され得る。この組成物は、何れかの体重減少または体重維持プログラムと共に使用され得る。

請求の範囲

1. 処置対象の食欲を制御するための方法であって、処置対象によって摂取された選択された満腹感誘起剤の、腸での吸収を制御することを具備した方法。

2. 請求項1に記載の方法であって、更に、処置対象によって摂取された選択された満腹感誘起剤の、腸での吸収を人為的に遅延させることを具備した方法。

3. 処置対象の食欲を制御するための方法であって、選択された満腹感誘起剤と処置対象の腸とが接触する長さを人為的に延長させることを具備した方法。

4. 処置対象の食欲を制御するための方法であって、処置対象の腸における満腹感誘起剤の吸収を制御して、回腸で最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

5. 請求項2に記載の方法であって、更に、前記満腹感誘起剤と前記処置対象の腸とが接触する長さを人為的に延長させることを具備した方法。

6. 請求項2に記載の方法であって、更に、前記処置対象の腸における前記満腹感誘起剤の吸収を制御して、回腸で最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

7. 請求項3に記載の方法であって、更に、前記処置対象の腸における前記満腹感誘起剤の吸収を制御して、回腸で最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

8. 請求項5に記載の方法であって、更に、前記処置対象の腸における前記満腹感誘起剤の吸収を制御して、回腸で最

17. 請求項16に記載の組成物であって、前記腸溶性コーティングが、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマー及びセルロース性ポリマーからなる群から選択される組成物。

18. 請求項17に記載の組成物であって、前記腸溶性コーティングが、pH感受性ポリマーからなる群から選択される組成物。

19. 請求項11に記載の組成物であって、前記満腹感誘起剤は糖、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含み、また前記薬剤的に許容され得るデリバリー剤は、イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択される組成物。

20. 請求項10に記載の組成物であって、前記満腹感誘起剤がドデカン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記デリバリー剤がpH感受性ポリマーからなる群から選択される腸溶性コーティングを含む組成物。

21. 食欲を制御する方法であって、

薬剤的に許容され得る満腹感誘起剤を選択することと、
該満腹感誘起剤を回腸において優先的に放出する、薬剤的に許容され得るデリバリー剤を選択することと、

1回投与量形態を処方することと、

該投与形態を、処置対象に対して経口的に投与することとを具備する方法。

も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

9. 選択された満腹感誘起剤の効力を増強するための方法であって、前記満腹感誘起剤の腸での吸収を人為的に遅延させることを具備した方法。

10. 薬剤的に許容され得る満腹感誘起剤と、該満腹感誘起剤を回腸において優先的に放出するように処方された薬剤的に許容され得るデリバリー剤とを含有する組成物。

11. 請求項10に記載の組成物であって、前記満腹感誘起剤が、食品グレードの栄養素、食品グレードの栄養素の誘導体、食品グレードの栄養素の類縁体およびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含む組成物。

12. 請求項11に記載の組成物であって、前記満腹感誘起剤が、糖、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む組成物。

13. 請求項12に規制の組成物であって、前記活性成分が、ドデカン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される組成物。

14. 請求項10に記載の組成物であって、前記薬剤的に許容され得るデリバリー剤が、イオン交換樹脂および腸溶性コーティングからなる群から選択される組成物。

15. 請求項14に記載の組成物であって、前記デリバリー剤がイオン交換樹脂である組成物。

16. 請求項14に記載の組成物であって、前記デリバリー剤が腸溶性コーティングである組成物。

22. 請求項21に記載の方法であって、更に、前記満腹感誘起剤を、次の食事の時に最大の満腹感が生じる時点において前記処置対象に投与することを具備した方法。

23. 請求項21に記載の方法であって、前記投与形態が錠剤である方法。

24. 請求項21に記載の方法であって、前記投与形態が液体である方法。

25. 請求項21に記載の方法であって、前記投与形態がマルチ粒子カプセルである方法。

26. 請求項21に記載の方法であって、前記投与形態が粉末である方法。

27. 請求項21に記載の方法であって、前記満腹感誘起剤は糖、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含み、また前記薬剤的に許容され得るデリバリー剤は、腸溶性コーティングからなる群から選択される組成物。

28. 請求項27に記載の方法であって、前記腸溶性コーティングがpH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマー及びセルロース性ポリマーからなる群から選択される方法。

29. 請求項28に記載の方法であって、更に、前記選択された活性成分を、前記選択された腸溶性コーティングで直径1〜3mmの粒子中に封入することを具備した方法。

30. 請求項29に記載の方法であって、前記粒子が0.5〜2.0の密度を有する方法。

31. 請求項30に記載の方法であって、前記粒子が0.75～1.25の密度を有する方法。

32. 請求項31に記載の方法であって、更に、前記粒子をマルチ粒子カプセルの形で投与することを具備した方法。

33. 請求項31に記載の方法であって、更に、前記粒子を液体と混合し、得られた混合物を動物に投与することを具備した方法。

34. 食欲制御用錠剤であって、

糖、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む満腹感誘起剤と、

イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択されるデリバリー剤とを含有する錠剤。

35. 請求項34に記載の食欲制御用錠剤であって、前記満腹感誘起剤はドデカン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記デリバリー剤はpH感受性ポリマーからなる群から選択される腸溶性コーティングを含む錠剤。

36. 食欲制御用液剤であって、

糖、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む満腹感誘起剤と、

イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択されるデ

リバリー剤とを含有する液剤。

37. 請求項36に記載の食欲制御用液剤であって、前記満腹感誘起剤はドデカン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記デリバリー剤はpH感受性ポリマーからなる群から選択される腸溶性コーティングを含む錠剤。

38. 食欲制御用粉末剤であって、

糖、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む満腹感誘起剤と、

イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択されるデリバリー剤とを含有する粉末剤。

39. 請求項38に記載の食欲制御用液剤であって、前記満腹感誘起剤はドデカン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記デリバリー剤はpH感受性ポリマーからなる群から選択される腸溶性コーティングを含む錠剤。

40. 食欲制御用マルチ粒子カプセルであって、

糖、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む満腹感誘起剤と、

イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択されるデリバリー剤とを含有する粉末剤。

明 細 書

満腹感を誘導するための組成物および方法

〔発明の背景〕

1. 発明の分野

本発明は、ヒトの食欲を制御するための組成物および方法に関する。より詳細に言うと、本発明は栄養素を回腸に集中させて人間に満腹感を誘導することに関する。

2. 関連技術

主要な第一のウェイトコントロール剤は、中枢神経系(CNS)に作用して食欲を抑制する薬剤である。このCNS食欲抑制剤の主な種類は、脳幹におけるカテコールアミン作動性受容体と相互作用する。これらの中には、アンフェタミン、フェンメトラジン(phemmetrazine)およびジエチルプロプリオン(diethylpropion)のような規制薬、並びにフェニルプロパノールアミンのような大衆薬が含まれる。これに対して、マニジドール(manizidol)はカテコールアミンではないが、中枢神経系を活性化させる別の種類のCNS活性薬である。これら夫々の薬剤は常習癖を生じる可能性があり、また食欲を減退させる有効投与量(即ち、食物摂取を20～30%抑制する投与量)において、神経過敏、集中力の喪失および不眠症のような顕著なCNS副作用を生じる。他の種類のCNS活性食欲抑制剤は、セロトニン作動系を阻害する。例えば、D-フェンフルラミン(D-fenfluramine)は脳セロトニンを放出および枯渇させるが、食欲抑制レベルにおいて沈

特表平7-507546 (4)

静作用を生じ、また投薬を中止すると鬱状態に陥ることがある。フルオキセチン (Fluoxetine) は、脳幹におけるセロトニン再吸収の阻害剤である。しかしながら、食欲制御に有効な投与量において、フルオキセチンは悪心および無力症（虚弱、倦怠）を惹き起こす。

第二の主要なウエイトコントロール剤は、消化酵素の抑制によって栄養素の低吸収を促進する薬剤である。このカテゴリーに含まれる一つの薬剤はアカルボース (Acarbose)、即ち、アミラーゼ及び刷子縁グリコシダーゼのバクテリア性阻害剤である。他の一つはテトラヒドロリボスタチン、即ち、リパーゼの真菌性阻害剤である。これらの薬剤は炭水化物および／または脂肪の消化を妨げることによって作用するので、消費を継続しても、吸収されるカロリー量は効果的に減少される。一つの欠点は、対応する酵素の阻害を、消化の全期間を通して実質的に完全に維持しなければならないことであり、このような状態を達成することは殆ど不可能である。こうして、アカルボースはヒトには有効でないことが示され、またテトラヒドロリボスタチンはヒトによる脂肪吸収を30%減少させるに過ぎないことが示された。このタイプの薬剤の第二の欠点は、これら薬剤を服用している患者が他の食物に対して過食症になることである。例えば、テトラヒドロリボスタチンを服用している患者は、脂肪吸収の減少を補うために、より多くの炭水化物を消費しようとする。従って、脂肪の吸収低下によるカロリー減少は、食物（特に別の種類の食物）の摂取量増大によって相殺されてしまう。

副作用を伴うので、既に中止されている。

病的に肥満した患者（ボディーマス指標 $> 29 \text{ kg/m}^2$ 、体重超過人口の約3%）は、統計的には正常人の4倍よりも高い確率で、糖尿病、心血管系疾患、子宮癌、乳癌、変性関節疾患に罹患し、また社会的恥辱 (social stigmatization) を受けるので、肥満学的手術を受けることを勧められる。空回腸バイパス（最初の手術は30年以上も前に行われた）は、術後の不健康な栄養不良、致命的な肝硬変または腎不全のような重篤な副作用のために、現在ではもう行われていない。現在行われている手術は胆嚢バイパス、胃バイパスおよび胃分割（ステープリング）であるが、長期間の副作用は未だ決定されていない。

〔発明の概要〕

本発明の一つの目的は、公知の化合物、組成物および方法に伴う欠点および副作用位を回避するような、動物における食欲を制御するための組成物および方法を提供することである。

従って、食品グレードの栄養素（天然の食品）から選ばれた少なくとも一つの活性成分を含んだ薬剤的に許容可能な満腹感誘起剤と、前記活性成分を回腸において優先的に放出するように処方された薬剤的に許容され得るデリバリー剤とを含有する組成物が提供される。食品グレードの栄養素には、糖、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸およびこれらの前駆体である適切な食品が含まれるが、これらに限定されるも

第三のウエイトコントロール剤は、低カロリーまたは低栄養の食用代替物、例えば、糖代替物のサッカリン又はメトラスウィート (Nutrasweet)、および脂肪代替物のスクロースポリエステルである。これらの薬剤は、吸収はされないけれども、代替された本来の栄養素と同様の味覚および／またはテクスチャー（食感）を提供する。これら代替物の欠点は、代替物によるカロリー減少を補うために過食症を生じることである。非消化性脂質であるスクロースポリエステルの場合、脂溶性の腸肝的に循環するビタミン類が吸収されないポリエステル中に分配され、身体から喪失される。テトラヒドロリボスタチンの場合にも同様の問題を生じる可能性がある。

或るときには、発熱性薬剤も使用される。上述のカテゴリーアミン薬は、食欲抑制作用に加えて或る種の発熱活性を有している。また、甲状腺ホルモンも普通に使用される。

半絶食的ダイエットは、短期間の体重減少には全般的に効果的であるが、ダイエットを緩和すると再び体重増加をきたすのが常である。長期間の半絶食的ダイエットは、多くの必須栄養素の不足を生じるので、栄養的に不健全である。

食欲を制御するために、外科的な装置も用いられてきた。胃の膨脹量を増して満腹感の応答を増大させるとの理論に従って、内視鏡的な技術によって胃内バルーンを設置することが行われたことがある。しかしながら、この方法は、体重低下を促進する上で食事制限療法よりも良策であることが示されておらず、またその長期間の使用によって胃潰瘍、およびバルーンが小腸に移動して腸閉塞をもたらすといった重篤な

のではない。本発明の一態様に従えば、前記活性成分は、糖、遊離脂肪酸、フェニルアラニンポリペプチド及びアミノ酸からなる群から選択される。他の態様に従えば、前記活性成分にはグルコース及びキシロースのような単糖類が含まれる。更に、より望ましい溶解性、緩衝pH、吸収性、腸内の栄養素センサに対する親和性、又はこれら性質の幾つかの組み合わせによって満腹感反応の能力を向上させるために、天然食品の代わりに又はこれと組み合わせ、 「感知される」天然食品 (sensed natural foodstuff) の化学的誘導体または化学的類縁体を使用してもよい。例えば、硫酸ドデシルは天然食品であるデカノートの類縁体である。ドデカン酸ナトリウムおよびドデシル硫酸ナトリウムは、好ましい活性成分である。薬剤的に許容可能なデリバリー剤にはイオン交換樹脂、並びにpH感受性ポリマー類、ジアゾ化ポリマー類およびセルロースポリマー類のような腸溶性コーティングが含まれる。更に、食欲を制御するための方法であって、a) 食品グレードの栄養素からなる群から活性成分を選択することと；b) pH感受性ポリマー類、ジアゾ化ポリマー類およびセルロースポリマー類からなる群から腸溶性コーティングを選択することと；c) 選択された腸溶性コーティングで、選択された活性成分を直径1~3mm、密度0.5~2.0の粒子にカプセル化することと；d) その有効量を動物に投与することとを具備した方法を提供する。この方法は更に、前記活性成分を回腸で優先的に放出させることを具備する。一旦放出が開始されると、この放出は回腸の全長に亘って生じる。

本発明は、本願の発明者によって開拓された幾つかの発見の総合である。

満腹感フィードバックの一部は腸から生じる。しかし発明者は、満腹感をトリガーする栄養素の刺激に対して、大腸よりも小腸の方が遥かに感受性であることを見出した。加えて、小腸における栄養素に対する満腹感反応の強度は、該栄養素が吸収される腸 (bowel) の長さに比例することが見出された。最後に、回腸における栄養素の吸収速度 (天然条件下では栄養素が回腸に入った直後に完全に吸収される) を人為的に遅延させると、回腸での満腹感反応を誘導する栄養素の能力が増強されることが、発明者によって初めて示された。本発明において用いられる「人為的に」の語は、人間によって能動および目的論的に左右され、または制御されることを意味する。

かくして、本発明は、上記のような回腸内での栄養素に対する強力な満腹感反応に関する発見と、栄養素刺激物に接触した腸の全長に亘る検知反応の合計に関する発見と、栄養素の吸収速度を人為的に遅延させ、また栄養素と腸との接触長さを延長させてより多くのセンサーをトリガーすることにより、栄養素の能力を増強することに関する発見との、新規かつ非自明な統合である。従って、本発明の好ましい態様においては、腸溶性コーティングを施された多粒子投与形態からの緩徐な放出によって、これら三つの発見の全ての利点を得ることができる。この多粒子投与形態は、異なった溶解度で少量の栄養素を放出して栄養素を拡散し、最も効率的な満腹

感発生部位である回腸において、最も高い放出プロファイルおよび吸収プロファイルを達成する。放出プロファイルは、デリバリー剤によって消化管に沿う何れかの点で放出された栄養素の量を単純に反映している。特定の栄養素の吸収プロファイルは、消化管に沿う何れかの点での当該栄養素の吸収を反映する。

腸溶性コーティングを施された栄養素は、錠剤またはスラリー飲料として、食事と共にまたは食間に投与することができる。投与形態は回腸での放出を促進し、また次の食事の時に拡散するように設計され得る。この態様では、例えば5 mg未満の極めて少量の栄養素で、顕著な満腹感を生じさせることができる。

本発明の食欲制御組成物は、体重減少計画に付随して用いることにより、強制的なカロリー摂取制限の際の飢餓感または食物切望を低減することができる。或いは、本発明の組成物は体重減少を維持するための直接的な手段として (食物摂取を約40%低下させる能力による) ; または体重減少を維持するための食事制限に付随するものとして (満腹感を誘起する能力による) 用いることができる。

〔発明の詳細な説明〕

食欲および満腹感に影響する主要なフィードバック機構の一つは、胃腸管内における栄養素の存在である。殆どの研究者は、胃の膨脹 (即ち、腹の張り) を単一かつ最も重要な満腹感信号と見做しており、また幾人かの研究者は、腸内にお

ける栄養素の存在が満腹感フィードバックに寄与し得ることを示唆している。しかし、胃の膨脹が最も重要であるとの先入観が強いので、殆どの研究者は、腸内の栄養素は胃内の食物が空にすること (空胃) を遅延させて、胃の膨脹を間接的に促進することによってのみ作用するに過ぎず、従って満腹感には間接的に寄与するに過ぎないと主張する。

本発明は、部分的には、腸からの栄養素の吸収が胃の膨脹とは独立して、強力な満腹感フィードバックをトリガーするとの発明者の発見に基づいている。

発明者は更に、末端の腸は基端部の腸よりも栄養素に対して感受性であり、同じ量の栄養素が、回腸では空腸よりも大きな満腹感を生じることを発見した。この効果も、胃または腸の伸長とは独立して起きることが分かった。

これら研究の幾つかは、胆道フィステルを設けたイヌについて行った。これらのイヌの食物摂取は、胆汁が空腸からそれて、回腸に達する未吸収の消化された脂肪の量が増大したときに、顕著に減少することが分かった。更に、空腸よりも回腸において満腹感がより強力に刺激されると言う考えは、空腸および回腸を選択的に灌流させる常時埋込み型の灌流カテーテルを装備させた他のイヌでの研究によっても支持された。これらイヌにおいて、糖およびペプチドの脂肪含有溶液は、空腸を灌流したときよりも回腸を灌流したときに、食物摂取をより強く且つ顕著に阻害した。膵臓フィステルを設けた更に別のイヌでの最近の研究では、内因性の膵臓性酵素を正常に十二指腸に導入させる代りに中腸へそらすことによ

て、11匹の自由に給餌させたイヌの食物摂取は、8日間の給餌期間に亘って対照の70%にまで減少した。食物の消化を腸の基端部から末端部に置き換えると、消化酵素がそこに向けられたときに、回腸センサーは正常時よりも遥かに高濃度の栄養素に晒され、増大した満腹感反応がもたらされる。これらの実験では、回腸の容積流量 (ileal volume flow) は増加しなかった。それでも、これらイヌの胃腸移動は正常からやや遅い速度であり、この結果は胃または回腸の膨脹、或いは嫌悪条件付けの問題ではない。

本発明はまた、小腸における栄養素の存在に対する生物学的反応の強さが、腸の単位長さ当たりの刺激強度および栄養素に接触している腸の長さに比例するという発見をも含んでいる。より詳細に言えば、回腸での栄養素に対する膵臓分泌反応および空胃反応の大きさは、栄養素に接触している腸の長さに比例して変化する。最大の栄養素濃度においては、この反応は、刺激物に接触している腸の長さに正比例することになる。

例えば、膵臓分泌を刺激することが知られている水素イオンは、それが弱酸陰イオンに結合され (即ち、放出および吸収を妨げられている) ていて、該陰イオンが水素イオンを下流に運び、或いは増大された管腔粘度および/または肝臓粒子の間隙中への封入によって水素イオンの腸腔からの拡散を遅延させるならば、低い初期濃度でも有力であることが見出された。

別の研究においては、1.1 mmol/ml のグルコースをイ

ヌの十二指腸に注入すると、小腸の第一4分画、第二4分画、第三4分画および第四4分画に0.25mmol/mizを同時に注入したときの約半分の空胃阻害を生じた。この研究によって、小腸の全体にグルコースを拡散することによって、その刺激反応(空胃阻害)が増大することが示された。

発明者は、満腹感を誘導する特定の栄養素の吸収が減少されまたは遅延され、また小腸粘膜の接触長さが増大すれば、満腹感反応は顕著に増幅され得ると仮定した。

しかしながら、正常には、活性化輸送担体または助長された拡散によって、栄養素は迅速に吸収され、速やかに腸腔から消失する。しかし発明者は、管腔粘度を増大させ、また満腹感を誘導する栄養素を腸溶性コーティングを施した多くの粒子内に封入して利用可能な時期を遅延させることによって、栄養素を、より感受性である回腸に選択的に供給して回腸の全体に広がらせることができることを発見した。栄養素に腸溶性コーティングを施して、寸法の異なる小さな丸薬(即ち、「マルチ粒子投与形態」)にすることによって、満腹感を誘導する栄養素を回腸に供給し、その全体に広がらせることができる。第一に、丸薬の胃から腸への移動および小腸に沿った移動は、丸薬の寸法および密度によって変化する。従って、個々の丸薬は小腸に入ってその中を移動しながら、小腸に沿って広がる。第二に、腸溶性コーティングの溶解度は、丸薬毎に幾分異なる。更に、この変化によって、小腸の中で栄養素が放出される距離を増大させる。正常には、栄養素は小腸に入ると迅速に吸収されるので、通常は中腸の前で殆ど完全

に吸収されてしまう。丸薬の腸溶性コーティングは、該コーティングが溶解するまで栄養素の放出を防止するから、少量の栄養素が吸収されずに広がり得る距離は、(a)丸薬の移動毒性と、(b)コーティングの溶解速度とに依存する。従って、マルチ粒子投与形態は、栄養素と腸粘膜との間の長い接触拡散を達成する一つの手段である。更に、放出が末端の小腸(回腸)で起こるようにプログラムされれば、より高い管腔粘度も吸収を遅延させ、また放出された栄養素を更に広がらせるように作用するであろう。

末端の小腸(回腸)からの満腹感フィードバックは、感知される栄養素量当たりで、基端部の小腸(空腸)からのフィードバックよりも強いから、放出のタイミング(即ちコーティングの溶解時期)を回腸において優勢にすることによっても、摂取された栄養素の量当たりでの満腹感反応は高められるであろう。こうして、栄養素の拡散および供給優勢な部位(回腸)によって最大限の効果が得られ、放出された少量の栄養素があたかも多量であるかの如くに検知されて、高い満腹感効果を生じるであろう。

最後に、栄養素が次の食事スケジュールに合わせて回腸で放出されるように、本発明の組成物を摂取すれば、最大限の有用な満腹感反応が得られる。胃が空になる時間は一般に2時間である。腸移動時間は2~4時間である。従って、先の投与形態を食事と共に摂取すれば、普通の空胃時間は2時間であり、回腸に到達した後に腸溶性コーティングが溶解するのに更に2~4時間であるから、4~6時間後(次の食事

の時)に最大の満腹感効果が得られる。

この方法の本質は、少量の栄養素または栄養素誘導体を、通常は膨大な量を摂取しなければ栄養素と接触しない「馬鹿な」身体センサに向けることによって、正常な腸センサーからの最大限の満腹感フィードバックを得るように設計される。このアプローチの一つの重要な利点は、最小限の毒性または無毒性である。

(図面の説明)

図1は、下記で述べる研究1の目的のために改変された、イヌに設置した長期ヘレラ膵臓フィステル(chronic Herrera pancreatic fistula)を示す図である。

図2は、膵液を回腸へ向けるオブデュレータ(obdurator)が挿入されている改変ヘレラニューレを示す、図1の拡大図である。

図3は、膵液を十二指腸へ向けさせるためのオブデュレータ(obdurator)が挿入されている改変ヘレラニューレを示す、図1の拡大図である。

図4は、下記で述べる研究1の結果を示すグラフである。

図5は、下記で述べる研究1の結果を示す第二のグラフである。

図6は、下記で述べる研究1の結果を示す第三のグラフである。

図7は、下記で述べる研究1の結果を示す第四のグラフである。

研究1

回腸の満腹感機構に関する研究が、改変設計の長期ヘレラ膵臓フィステルを設けたイヌで行われた。これらフィステルを作製するために、小腸管を連結した。また大腸管が排泄する十二指腸部分を、該ダクトの上下を切除することによって連続する十二指腸から除去した。十二指腸のこの部分を、その末端を重ね縫いすることによって、閉鎖された回収袋とした。十二指腸の切断端を一緒に縫合することによって、十二指腸の連続性を再構築した。次いで、非対称T型のステンレス鋼製ヘレラニューレを、長アームの一端が十二指腸に入り、他端が皮膚切開部を通して腹部から外に出ると共に、サイドアームが回収袋から膵液を排出するように挿入した。皮膚の末端を閉鎖すると、全ての膵液は十二指腸袋に入り、次いでヘレラニューレのサイドアームを通して長いアームへ流れ、そこから十二指腸へ流れるから、消化は正常に維持される。反復される短時間の実験において、研究者が膵液を回収しまたは膵液を十二指腸から逃したいと思うときには何時でも、標準的なヘレラニューレが用いられる。これは、ヘレラニューレ長アームの十二指腸側端部を塞ぐオブデュレータ(実質的には長ステム上のプラグ)を挿入し、膵液を皮膚側末端の外へ逃すことによって行われる。長ステムこの研究に用いた改変(図1)には、ヘレラニューレ上に設けられたニップルの形の第二サイドアームが含まれている。このニップルには、短いタイゴン管(Tygon tubing)の一端が取

持表平7-507546 (7)

り付けられている。また、該管の他端部は小腸の中間点において、腸壁を通して挿入され固定されている。なお、外科医がこのような連結を行うためには、可動な小腸をヘレラカニューレに向けて引っ張ればよいから、タイゴン管で連結しなければならない距離は短くてすむ。

図2および図3（当該カニューレの詳細図）に示したように、胆汁の流れを十二指腸へ向け（図3；正常な状態）、或いは小腸の後半部分へ向ける（図2；異常ルート）ために、水密シールを与える二重リングを備えた二つの異なったオブデュレータが用いられた。図3のカバーキャップ（腹壁の外にある）を螺脱し、オブデュレータを交換し、次いでカバーキャップを再螺合することによって、約2分間でルーチンを変更することができた。図3のオブデュレータはまた、周期的な洗浄による開通性を確保するために、加圧下において、タイゴンバイパス管を通して水を注入できるように設計されている。この研究は、体重減少の影響を最小限にするために、二重クロスオーバーで計画された。即ち、体重減少が少ない量に限定されるように、期間は8日のみとされた。この研究の目的は、基礎部の腸での消化（正常経路）と、末端部の腸での消化とが、それぞれ食物摂取に対してどのように影響するかを決定することであった。体重減少は腸を刺激して正常な満腹感メカニズムを無効にするから、体重減少が大きいと、基礎部腸での消化経路と末端部腸での消化経路との間での、満腹感反応の真の相違が隠蔽されるかもしれない。そこで、正常消化の基底ライン期間の後に、8日間の連続する4期間、

イヌを観察した。被検対象のイヌは、A群とB群とに分けられた。A群においては、胆汁を最初の8日間は末端部の腸に逸らせ、第二の8日間は十二指腸に戻し、第三の8日間は再度末端部腸に逸らせ、最後の8日間は再度十二指腸に戻した。B群においては、胆汁を最初の8日間は十二指腸に導入し、その後の第2～第4の夫々の8日期間は、末端部腸、十二指腸および末端部腸に導入した。胆汁が流れるどのような場合でも、（a）バイパス管を洗浄できるように、また（b）操作者が、イヌには自分がどのように操作されているのかが容易に分からないように（即ち、彼等の処理に対して盲目であるように）イヌを扱えるように、イヌは4日毎にオブデュレータを交換される。処理が如何なるものであっても、イヌには4000gの標準の粗挽き穀類を入れたバケツから自由に餌を食べさせた。

同時に、この研究の32日間は毎朝バケツを秤量することにより、24時間内に消費されたドッグフードの量を測定した。また、二日毎に夫々のイヌの体重を測った。イヌは屋外の犬小屋に入れ、環境温度の制御は行わなかった。しかし、季節的な偏向がないように、研究は年間を通して行われた。11匹のイヌについて研究が行われ、この内の6匹はB群とされ、5匹はA群とされた。

何れの群においても、胆汁を末端部の腸に逸らすと、食物摂取が減少し（図6および図7）、また体重も減少した（図4および図5）。個々のイヌにおける食物減少の平均（イヌにおける二つの逸らし期間の間）は、12%（1匹のイヌだ

けは全く減少を示さなかった）～52%であった。「暴食犬」（1日1回、大量の食物をつがつ迅速に食べる傾向にあるイヌ）は、「頻食犬」（少量の食物を1日中食べているイヌ）よりも影響が少なかった。上記の反応しなかった1匹のイヌは、顕著な「暴食犬」であった。2回の逸らし期間の間の食物摂取量および体重変化率を夫々の動物において平均し、これを同じ動物において、胆汁を正常に十二指腸に胆汁を導入した2回の期間から得た対応する平均値と比較した。この比較は、対T検定（paired T test）によって行った。11匹のイヌにおいて、胆汁を末端部の腸に逸らした期間では、食物摂取量は統計的に有意に低く（ $p < 0.005$ ）、体重減少は統計的に有意に高かった（ $p < 0.0005$ ）。

この二重クロスオーバーで計画された実験で明らかになったパターンは、腸の末端部への供給経路が食欲を抑制するとの思想を強力に支持している。かくして、次の8日間に胆汁を十二指腸に戻したときの反動的な過食は、逸らし期間の間の食物摂取の減少と同様に印象的である。

研究2

最適栄養素の決定：この研究の目的は、最も感受性の高い部位における最も強力な阻害剤を発見することである。腸に長期カニューレを施した100匹のラットに、連続して数日間の長期給餌を行なう。夫々のラットの腸に沿った選択部位を、標準的な技術を用いて、8チャンネルの小容量灌流ポンプに外科的に連結する。1チャンネルまたは2チャンネルの繋ぎ輪を用いて、この研究の間はラットを自由に移動させ、

また餌を食べさせる。毎日の給餌時間の前および給餌の最中に、回腸または選択された他の腸セグメントを、対照としてのNaClまたは試験すべき栄養素で灌流する。灌流している間の食物消費量を測定する。回腸および腸の他の部分に灌流されたグルコース、オレイン酸塩、ドデカン酸塩、フェニルアラニンおよび種々のポリペプチドの相対的な能力を示すために、投与量／応答のデータを作製する。この試験モデルは、複数の栄養素の結合が単一の栄養素よりも有効であるか否か、および／または腸の単一の領域に供給するよりも複数の供給部位を採用する方が良いか否かを決定するためにも用いることができる。また、単一点での放出に比較して、離開した複数の部位での放出の方が効力を増強するか否かを決定するために、末端部の回腸に設けた二つの離開した注入口を介しての同時注入を用いることができる。この試験の利点は、連続した数日に亘る長期の給餌および薬剤試験の方が、短期の偽給餌モデルよりも外乱が少ないことである。また、この試験は経時的に効果がなくなるか否かの決定をも可能にする。

研究3

ヒトにおける確認：正常なボランティアにおいて、研究2で決定された最適な栄養素または栄養素の組み合わせを、腸に沿って適切に配置された単一または多数の灌流管を具備する長期の腸挿管法を用いることにより、何等かの投与形態とは独立して試験する。この場合にも、栄養素を灌流している間の食物消費量を測定し、対照での灌流の間の食物消費量

特表平7-507546 (8)

と比較する。ナイーブな被検者も、数日間二つの1mm灌流管の設置に耐えるのは容易である。被検者当たり4日の試験スケジュールは、栄養素の二つの投与量を対照灌流と比較するには充分である。

研究4

予備的な投与処方：回腸におけるグルコースは、空腸におけるグルコースよりも、胃から固形食物を空にする空胃作用を阻害する上で4倍も強力である。従って、回腸での放出系を試験するために、グルコースの一回投与量は夫々別々に、迅速に溶解するコーティング（十二指腸で無くなる）で被覆され、また放出遅延コーティング（回腸で無くなる）で被覆される。こうして、回腸放出性の製剤は、空腸放出性の製剤よりも顕著に、空位作用を阻害する筈である。被検者には1日に3回、自由に食事を取らせる。正常な消費の基底期間を経過した後、夫々の食事と共に、迅速溶解性コーティングまたは遅延溶解性コーティングで被覆されたグルコースの1回投与量を与える。空胃は、標準的な技術を用いてモニターされる。試験は少なくとも2週間行う。確認されれば、望ましい満腹剤についても同様に、グルコースをこれで置き換え、同一のコーティングを用いて試験する。

研究5

提案されたコーティング（類）を用いて、非吸収性マーカー（ポリエチレングリコール 14C-PEG）を封入する。このコーティングされた粒子の10%を、113m-In-プレキシグラス（plexiglass）でオーバーコートして、薬剤粒子の末端

である。

pH感受性コーティングの使用には、移行時間に依存することなく、コーティングの溶解が回腸に集中する利点がある。ヒト胃腸管に沿って見ると、胃は強い酸性であり（pH 1.5～4.5）、基端部の腸は中性よりも低い（pH 6.0～6.5）、小腸粘膜によって管腔内に分泌される炭酸水素陰イオンの優勢度が増すため、末端小腸におけるpHは7.8のピーク値まで上昇する。オイドラギットSはpH7未満では溶解しない弱酸性ポリマーであり、従って回腸で崩壊し、そこで薬剤処方の内容物を一気に放出する傾向がある。他にも、特定の領域にターゲットさせるための形態がある。例えば、ジアゾ化されたポリマー製の腸溶性コーティングは、末端回腸および盲腸内の嫌気性菌により還元され、ジアゾ結合が分解されるに伴って可溶化する。しかし、より基端部側の回腸内におけるこのような菌の濃度は未知であり、従って本発明においてはpH感受性機構の方が好ましい。

また、徐々に水和および膨潤して破裂するので、時間と共に崩壊する、ヒドロキシセルロースのような腸溶性コーティングも存在する。このような材料では、2～3時間の遅れで崩壊が達成される。しかし、回腸内での選択的な放出を得るのが望ましいが、他方では、これと同時に、粒子直径を変えて胃内滞留時間を変更することにより、口から回腸への移行の調節を自由に行えるのが望ましい。時間依存性の機構は、部位依存性またはpH依存性の機構に比べて、この投与形態の設計における自由度を損なう。

回腸への送給をガンマ線シンチグラフィで測定するために用いる（予め99m-Tcでアウトラインしておく）。同時に、二重ルーメンのマーカー灌流系を用いて、腸溶性コーティングを施した粒子の他の90%から14C-PEGが放出される範囲を測定する。この研究は数週間で行われ、また幾つかの異なったデリバリー担体を試験するために、異なったポランティアで繰返し行われる。

研究6

製品は幾つかの方法で試験される。しかし、CNS補償作用のために、体重減少自体は、一貫して食物摂取の40%減少だけでは得られない。制限された人数の正常ポランティアまたは肥満ポランティアでのクロスオーバー試験において、食物消費を減少させるか否かを調べるために、プラセボとの比較を行なう。体重減少プログラムを終了したばかりの肥満患者における体重減少の維持に関して、本発明の薬剤とプラセボとの比較試験を行なう。また、運動プログラムを受けている肥満患者における体重減少の誘導について、プラセボとの比較試験を行なう。

【好ましい実施例の説明】

好ましい腸溶性コーティングは、中性またはヒト回腸の弱アルカリ性（pH7.5）で溶解するpH感受性ポリマーである。現在承認されている普通に用いられるこの種のコーティングは、ドイツ国ウェルシュテルシュタットに所在するローム・ファーマGmbH製のオイドラギットS（Eudragit S）

ドデカン酸ナトリウムまたはドデシル硫酸ナトリウムは、好ましい活性成分である。回腸内でポリマー栄養素を消化する膵臓酵素が作用し得ることを予測できないので、栄養素は予め消化された形態（モノマー）とすべきであろう。空胃作用を遅延させる上で、グルコースはイヌの回腸では非常に活性であり、また間違いなくヒトの回腸でも同様に活性であろうと思われるが、短期の実験では、グルコースは回腸における良好な満腹感誘起剤ではなく、良好な満腹感剤は脂肪であることが示されている。更に、ドデカン酸のような脂肪酸はグルコースよりも著しく遅く吸収されるので、少量でも長い接触長を達成し得る。

好ましい腸溶性コーティングはpH感受性であるから、その内容物は、周囲の管腔のpHを増強すべきであり、これとは異なったpHを促進するべきではない。例えば、クラックを通してコーティングされた丸薬の内部へ少量の水が漏れ、内容物を水和して、コーティングの内表面にアルカリ性pHが発生すれば、コーティング外周の管腔pHが酸性であっても、コーティングの溶解が早まり、早すぎる崩壊を生じ得る。炭酸水素塩に富む回腸液のpHは約7.5であるのに対して、ドデカン酸ナトリウムは水に溶解するとpHは約8.0になる。対照的に、オレイン酸ナトリウムは略9.5のpHを達成し、回腸内でさえコーティングの早すぎる崩壊を促進する。

他の好ましい活性成分はドデシル硫酸ナトリウムである。この物質は生物学的に活性であることが知られており、例えば、基端部の腸管腔内ではドデカン酸よりも良く膵臓分泌を

刺激するが、弱いカルボン酸ではなく強い硫酸なので、pH感受性コーティングの早すぎる崩壊を導き得るような緩衝効果を有していない。一方、ドデカン酸塩は天然の食品であるのに対して、ドデシル硫酸塩は天然食品ではないので、これを商業的に選択するためには毒性研究についてのFDA規制によって影響を受けるであろう。

ドデカン酸ナトリウム及びドデシル硫酸ナトリウムは、回腸のpHにおいて、オレイン酸ナトリウムよりも容易に溶解する。オレイン酸ナトリウムの分散は胆汁酸塩によって補助されるのに対して、このドデカン酸塩は乳化するために胆汁酸塩を必要としない。栄養素が腸粘膜内のセンサー神経に接触するためには、溶液中に分散することが必要である。

一回投与量形態を構成する腸溶性コーティングを施された粒子の密度は、約1.0 mm³~2.0 mm³であり得る。これらは、美味ではあるが低カロリーの飲料中のスラリーとして、食事の時に摂取され得る。この飲料は6以下のpHを有しておればよく、例えばオレンジジュース又はコーヒーであり得る。このスラリー及び飲料は、一緒に市販してもよい。大きさ及び密度は、この投与形態が次の食事の時間(4~6時間後)に最大の効率で回腸に導入されるように設計される。このスラリーは、現実の投与量を調節するための無限の能力を提供する。

脂肪酸は略0.80の密度を有しており、脂肪酸のナトリウム塩は約0.90の密度を有している。しかしながら、腸溶性コーティングを施されたこれら物質からなる粒子は、腸溶性コー

ティングの重量のために、1.0に近い密度を有している。密度が1.0よりも小さいか若しくは大きい粒子は、密度が1で同じ直径の粒子よりも遅く胃から排出される。ヒトの胃からの大きさが異なる球の排出に関する知識は、殆ど全部が密度1の粒子の研究から導かれているので、その挙動を予測するためには密度1の粒子が望ましい。コーティングされたドデカン酸ナトリウム粒子の密度が1.0よりも著しく小さければ、NaClまたはクエン酸三ナトリウムのような賦形剤を含ませることによって、粒子の密度を増大させればよい。クエン酸三ナトリウムはpH5に緩衝するので、ドデカン酸ナトリウムのより大きいアルカリ性緩衝作用を打ち消すことができる。

密度1.0で直径2.0mmの粒子は、摂取後150分の間に該粒子の半分が胃から排出されるような胃滞留時間を有している。ヒトの幽門から盲腸への食後移動時間の平均は100-150分である。従って、口から中腸までの通常の移動時間は、この投与形態では200-250分である。この移動によって、投与量の大部分は、次の食事時間(4~6時間後)までに回腸に供給される。食後の胃内滞留維持感に粒子直径の変化によって短縮または延長され得るが、幽門から盲腸(即ち小腸)への移行時間は粒子の大きさに関係なく一定のものであるから、必要に応じて処方粒子サイズを調節することによって、薬剤粒子の回腸への到達時間を変更することができる。

イヌおよびヒトでの研究から、小粒子が胃から排出される半減期は粒子の直径および密度によって決まるが、単位時間内に胃から排出される粒子の数は、食事の大きさ(摂取された固形食物の量)に依存することなく、摂取された粒子の数によって直接に変化する。従って、摂取後4~6時間で回腸に到達する活性成分の絶対量は、スラリー中に混入して摂取される粒子の数を規制することによって、該粒子の移行時間に依存することなく規制され得る。更に、必要とされる粒子の数は、コーティングに対する活性成分の容量比にも依存する。従って、最適投与量はスラリー中の粒子濃度(即ち、コップ一杯の飲料に茶匙何杯の粒子を添加するか)、またはスラリー中の粒子の全量によって達成される。

本発明の食欲制御組成物は、体重減少計画に付随して用いることにより、強制的なカロリー摂取制限の際の飢餓感または食物切望を低減することができる。或いは、本発明の組成物は体重減少を維持するための直接的な手段として(食物摂取を約40%低下させる能力による)；または体重減少を維持するための食事制限に付随するものとして(満腹感を誘起する能力による)用いることができる。

ここに開示された本発明は、上記の好ましい実施例に限定されるべきものと解釈されてはならない。食品グレードの栄養素を回腸に選択的に供給することを具備した食欲制御のための何れの方法も、本発明の範囲内に含まれるものである。

FIG. 1

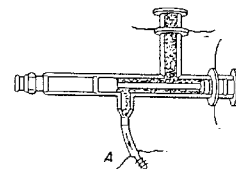
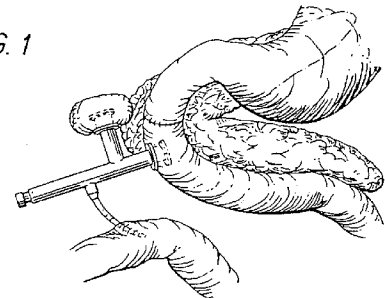
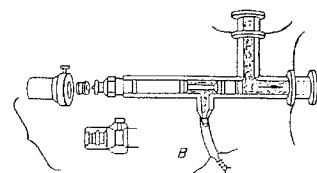


FIG. 2

FIG. 3



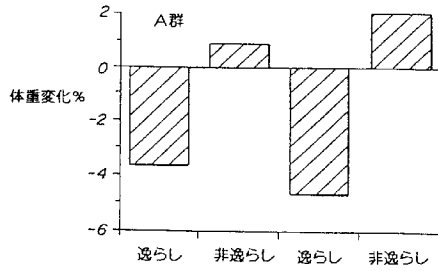


FIG. 4

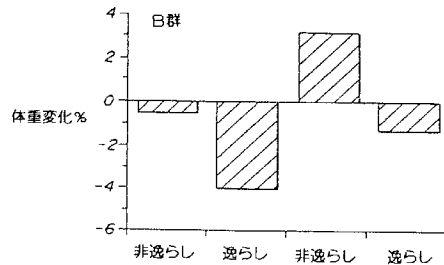


FIG. 5

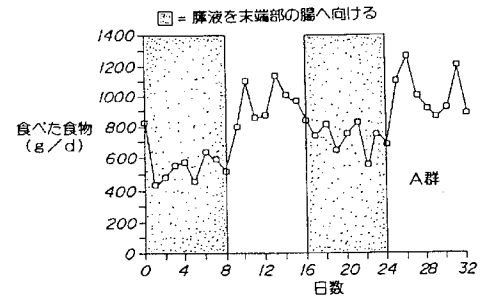


FIG. 6

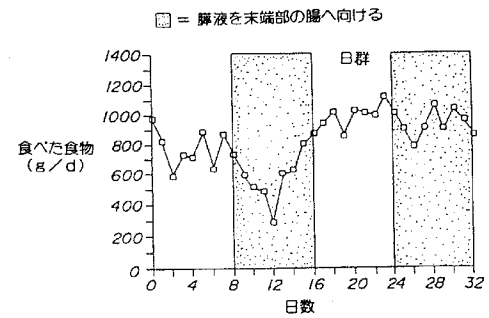


FIG. 7

補正書の翻訳文提出書(特許法第184条の7第1項)

平成6年11月28日

特許庁長官 高島 章 殿

1. 国際出願番号

PCT/US93/05193

2. 発明の名称

満腹感を誘発するための組成物および方法

3. 特許出願人

氏名 メイヤー、ジェームス・エイチ

4. 代理人

住所 東京都千代田区霞が関3丁目7番2号
鈴桑内外國特許事務所内
〒100 電話03(3502)3181 (大代表)
氏名 (5847) 井 理 士 鈴 江 武 彦
(ほか3名)

鈴江武彦
井理士

5. 補正の提出年月日

1993年10月27日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文

1通

請求の範囲

1. 処置対象の食欲を制御するための方法であって、処置対象によって摂取された選択された満腹感誘起剤の、腸での吸収を制御することを具備した方法。

2. 請求項1に記載の方法であって、更に、処置対象によって摂取された選択された満腹感誘起剤の、腸での吸収を人為的に遅延させることを具備した方法。

3. 処置対象の食欲を制御するための方法であって、選択された満腹感誘起剤と処置対象の腸とが接触する長さを人為的に延長することを具備した方法。

4. 処置対象の食欲を制御するための方法であって、処置対象の腸における満腹感誘起剤の吸収を制御して、回腸で最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

5. 請求項2に記載の方法であって、更に、前記満腹感誘起剤と前記処置対象の腸とが接触する長さを人為的に延長させることを具備した方法。

6. 請求項2に記載の方法であって、更に、前記処置対象の腸における前記満腹感誘起剤の吸収を制御して、回腸で最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

7. 請求項3に記載の方法であって、更に、前記処置対象の腸における前記満腹感誘起剤の吸収を制御して、回腸で最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

8. 請求項5に記載の方法であって、更に、前記処置対象の腸における前記満腹感誘起剤の吸収を制御して、回腸で最

も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

9. 選択された満腹感誘起剤の効力を増強するための方法であって、前記満腹感誘起剤の腸での吸収を人為的に遅延させることを具備した方法。

10. 薬剤的に許容され得る満腹感誘起剤と、該満腹感誘起剤を回腸において優先的に放出するように処方された薬剤的に許容され得るデリバリー剤とを含有する組成物。

11. 請求項10に記載の組成物であって、前記満腹感誘起剤が、食品グレードの栄養素、食品グレードの栄養素の誘導体、食品グレードの栄養素の類縁体およびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含む組成物。

12. 請求項11に記載の組成物であって、前記満腹感誘起剤が、糖、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む組成物。

13. 請求項12に規制の組成物であって、前記活性成分が、ドデカン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される組成物。

14. 請求項10に記載の組成物であって、前記薬剤的に許容され得るデリバリー剤が、イオン交換樹脂および腸溶性コーティングからなる群から選択される組成物。

15. 請求項14に記載の組成物であって、前記デリバリー剤がイオン交換樹脂である組成物。

16. 請求項14に記載の組成物であって、前記デリバリー剤が腸溶性コーティングである組成物。

22. 請求項21に記載の方法であって、更に、前記満腹感誘起剤を、次の食事の時に最大の満腹感が生じる時点において前記処置対象に投与することを具備した方法。

23. 請求項21に記載の方法であって、前記投与形態が錠剤である方法。

24. 請求項21に記載の方法であって、前記投与形態が液体である方法。

25. 請求項21に記載の方法であって、前記投与形態がマルチ粒子カプセルである方法。

26. 請求項21に記載の方法であって、前記投与形態が粉末である方法。

27. 請求項21に記載の方法であって、前記満腹感誘起剤は糖、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含み、また前記薬剤的に許容され得るデリバリー剤は、腸溶性コーティングからなる群から選択される組成物。

28. 請求項27に記載の方法であって、前記腸溶性コーティングがpH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマー及びセルロース性ポリマーからなる群から選択される方法。

29. 請求項28に記載の方法であって、更に、前記選択された活性成分を、前記選択された腸溶性コーティングで直径1〜3μmの粒子中に封入することを具備した方法。

30. 請求項29に記載の方法であって、前記粒子が0.5〜2.0の密度を有する方法。

17. 請求項16に記載の組成物であって、前記腸溶性コーティングが、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマー及びセルロース性ポリマーからなる群から選択される組成物。

18. 請求項17に記載の組成物であって、前記腸溶性コーティングが、pH感受性ポリマーからなる群から選択される組成物。

19. 請求項11に記載の組成物であって、前記満腹感誘起剤は糖、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含み、また前記薬剤的に許容され得るデリバリー剤は、イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択される組成物。

20. 請求項10に記載の組成物であって、前記満腹感誘起剤がドデカン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記デリバリー剤がpH感受性ポリマーからなる群から選択される腸溶性コーティングを含む組成物。

21. 食欲を制御する方法であって、
薬剤的に許容され得る満腹感誘起剤を選択することと、
該満腹感誘起剤を回腸において優先的に放出する、薬剤的に許容され得るデリバリー剤を選択することと、

1回投与量形態を処方することと、
該投与形態を、処置対象に対して経口的に投与することとを具備する方法。

31. 請求項30に記載の方法であって、前記粒子が0.75〜1.25の密度を有する方法。

32. 請求項31に記載の方法であって、更に、前記粒子をマルチ粒子カプセルの形で投与することを具備した方法。

33. 請求項31に記載の方法であって、更に、前記粒子を液体と混合し、得られた混合物を動物に投与することを具備した方法。

34. 食欲制御用錠剤であって、
糖、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む満腹感誘起剤と、
イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択されるデリバリー剤とを含有する錠剤。

35. 請求項34に記載の食欲制御用錠剤であって、前記満腹感誘起剤はドデカン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記デリバリー剤はpH感受性ポリマーからなる群から選択される腸溶性コーティングを含む錠剤。

36. 食欲制御用液剤であって、
糖、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む満腹感誘起剤と、
イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択されるデ

リバリー剤とを含有する液剤。

37. 請求項36に記載の食欲制御用液剤であって、前記満腹感誘起剤はドデカン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記デリバリー剤はpH感受性ポリマーからなる群から選択される腸溶性コーティングを含む錠剤。

38. 食欲制御用粉末剤であって、

糖、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む満腹感誘起剤と、

イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択されるデリバリー剤とを含有する粉末剤。

39. 請求項38に記載の食欲制御用液剤であって、前記満腹感誘起剤はドデカン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記デリバリー剤はpH感受性ポリマーからなる群から選択される腸溶性コーティングを含む錠剤。

40. 食欲制御用マルチ粒子カプセルであって、

糖、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む満腹感誘起剤と、

イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択されるデリバリー剤とを含有する粉末剤。

48. 食欲を制御する方法であって、満腹感誘起剤の腸での吸収の有効性を規制し、回腸において最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

49. 請求項46に記載の方法であって、更に、前記満腹感誘起剤と処置対象の腸との接触長さを人為的に延長することを具備した方法。

50. 請求項46に記載の方法であって、更に、前記満腹感誘起剤の腸での吸収の有効性を規制し、回腸において最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

51. 請求項47に記載の方法であって、更に、前記満腹感誘起剤の腸での吸収の有効性を規制し、回腸において最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

52. 請求項49に記載の方法であって、更に、前記満腹感誘起剤の腸での吸収の有効性を規制し、回腸において最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

41. 請求項40に記載の食欲制御用マルチ粒子カプセルであって、前記満腹感誘起剤はドデカン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記デリバリー剤はpH感受性ポリマーからなる群から選択される腸溶性コーティングを含む錠剤。

42. 請求項41に記載の食欲制御用マルチ粒子カプセルであって、更に、直径が1～3mmの粒子を含むマルチ粒子カプセル。

43. 請求項42に記載の食欲制御用マルチ粒子カプセルであって、前記粒子が0.5～2.0の密度を有するマルチ粒子カプセル。

44. 請求項43に記載の食欲制御用マルチ粒子カプセルであって、前記粒子が0.75～1.25の密度を有するマルチ粒子カプセル。

45. 食欲を制御する方法であって、処置対象によって消化された選択された満腹感誘起剤の腸での吸収の有効性を規制することを具備した方法。

46. 請求項45に記載の方法であって、更に、処置対象によって消化された選択された満腹感誘起剤の腸での吸収の有効性を人為的に遅延させることを具備した方法。

47. 食欲を制御する方法であって、選択された満腹感誘起剤の腸での吸収の有効性を規制し、処置対象の腸において前記満腹感誘起剤が吸収される長さを人為的に延長することを具備した方法。

国際調査報告

International application No.
PCT/US93/05193

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
(IPC) - A61K 9/48 US CL. 424/451, 455, 457, 458, 463, 468, 474, 475, 483, 490 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/451, 455, 457, 458, 463, 468, 474, 475, 483, 490		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of documents, with indications, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US. A. 4,491,578 (PEIKINI) 01 JANUARY 1985; See column 1 and claims 1 and 2.	1-44
Y	US. A. 4,623,539 (TUNC) 18 NOVEMBER 1986; See column 3 and Examples 22-24.	1-44
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Several categories of prior documents: "A" documents defining the present state of the art which is not considered to be part of prior art. "E" earlier documents published on or after the international filing date. "L" documents which may have priority claims or which in which the international date of earliest publication or other date is specified. "O" documents referring to or not disclosing, not, exhibiting or other matter. "P" documents published prior to the international filing date but later than the search date stated. "S" later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the documents not used to substantiate the claims of the invention. "X" documents of particular relevance the claimed invention seems to be anticipated or might be considered to anticipate or otherwise be taken into account. "Y" documents of particular relevance the claimed invention seems to be anticipated or might be considered to anticipate or otherwise be taken into account. "Z" documents of particular relevance the claimed invention seems to be anticipated or might be considered to anticipate or otherwise be taken into account.		
Date of the annual completion of the international search		Date of making of the international search report
26 JULY 1993		27 AUG 1993
Name and mailing address of the ISA/US Component of Patent and Trademark Office, P.O. Box 30221 Washington, D.C. 20031 Facsimile No. NOT APPLICABLE		Authorized officer JAMES M. SPEAR Telephone No. (703) 308-2351

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)